



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/495, 9/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/02160 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Januar 1999 (21.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03947 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Juni 1998 (29.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 30 023.5 11. Juli 1997 (11.07.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRIEDEL, Horst-Dieter [DE/DE]; Gellertstrasse 7, D-51373 Leverkusen (DE). SERNO, Peter [DE/DE]; Offenbachstrasse 12, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). BERGER, Christoph, Tobias [DE/DE]; Düppelstrasse 46, D-24105 Kiel (DE). SCHUSTER, Inga [DE/DE]; Roggendorfstrasse 67, D-51061 Köln (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: HIGH-PURITY CIPROFLOXACINE SOLUTIONS FOR INFUSION (54) Bezeichnung: HOCHREINE CIPROFLOXACIN-INFUSIONSLÖSUNGEN (57) Abstract The present invention relates to high-purity ciprofloxacin aqueous solutions to be infused, wherein said solutions are contained in a glass vessel having a silicone coating on its inner surface. This invention also relates to a method for the thermal sterilisation of ciprofloxacin solutions to be infused. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft hochreine, wässrige Infusionslösungen von Ciprofloxacin in einem Glasbehältnis, wobei das Glasbehältnis auf der inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Hitzesterilisation von Ciprofloxacin-Infusionslösungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Hochreine Ciprofloxacin-Infusionslösungen

Die Erfindung betrifft eine gebrauchsfertige, hochreine, wässrige Ciprofloxacin-Infusionslösung in einem Glasbehältnis, welches auf dessen inneren Oberfläche eine
5 Silikonbeschichtung aufweist. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Hitze-sterilisation von Ciprofloxacin-Infusionslösungen.

Die Oberflächensilikonisierung von Glasgefäßen, in denen Arzneimittelformulierungen aufbewahrt werden, ist im Stand der Technik zur Lösung verschiedener Aufgaben-
10 stellungen bereits beschrieben.

Glastechnische Berichte 51 (1978) Nr. 3, Seite 55 bis 61 beschreibt die Silikonisierung von Glasoberflächen zur Verbesserung der Entnehmbarkeit von Penicillin-Lösungen. Das Problem der Partikelbildung von Infusionslösungen von Wirkstoffen
15 wird dort nicht angesprochen.

Pharmaceutical Dosage Forms, Volume 1, Marcel Dekker Inc, New York, Basel 1984, Band 1, Seite 228, erwähnt ebenfalls die Silikonisierung von Glasoberflächen zur Verbesserung der Entnehmbarkeit von festen Produkten.
20

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3. Auflage, Lea & Febinger, 1986, Philadelphia, Seite 491, erwähnt ebenfalls, daß die Silikonisierung von Glasoberflächen die Entnehmbarkeit verbessert und bei Suspensionen von Steroiden und Kombinationen von Penicillin und Streptomycin angewendet wird.
25

M. C. Theodorakis et al. beschreiben Verfahren zur Silikonisierung von Glasoberflächen. Die Beständigkeit der resultierenden Beschichtungen gegenüber extremen Temperaturschwankungen wurde untersucht und Bedingungen ermittelt, unter denen die Bildung von Silikonpartikeln bei extremen Temperaturschwankungen verringert
30 werden kann. In der Einleitung dieser Publikation wird beschrieben, daß man die Silikonisierung von Glasoberflächen zur Minimierung der Adsorption von Wirkstoffen wie Hormonen und Radionuklid-markierten Stoffen verwendet hat, um die Denatu-

rierung von empfindlichen biologischen Wirkstoffen zu vermeiden und durch die Hydrophobierung der Glasoberfläche das entnehmbare Volumen zu erhöhen (M.C. Theodorakis et al. International Journal of Pharmaceutics, 6 (1980) 333-337).

5 Das Problem der Adsorption von Wirkstoffen an der Glasoberfläche und die Möglichkeit es durch Oberflächensilikonisierung von Glas zu lösen, erwähnt auch Modern Pharmaceutics, Dritte Auflage, Marcel Dekker, New York, Basel Hong Kong, 1995, Seite 707. Potentielle Adsorptionsmittel sind Peptide und unpolare Produkte.

10 Ausborn et al. (Pharm. Prax. 41 (1986) 106) untersuchten den Einfluß der Oberflächensilikonisierung von Glas auf die Stabilität einer Natriumhydrogencarbonatlösung, die mit dem Glas in Berührung steht. Es konnte gezeigt werden, daß die Ausfällung von Calciumcarbonat, daß sich aus Calciumspuren aus dem Glas und dem Carbonat bildet, durch die Oberflächensilikonisierung verringert werden kann.

15 Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, Seite 720, erwähnt, daß Silikonisierungen die Entnehmbarkeit von Arzneimitteln verbessern. Daß Problem der Vermeidung der Partikelbildung bei bestimmten Wirkstoffen wird dort jedoch nicht angesprochen. Es wird, im Gegenteil, ausdrücklich darauf
20 hingewiesen, daß die Alkaliabgabe oder andere vom Glas ausgehende Wechselwirkungen durch Silikonisierungen erfahrungsgemäß nicht nachhaltig beeinflusst werden können.

Aus der EP-A-0 138 018 ist bekannt, daß Ciprofloxacin (1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure) besonders bevorzugt in
25 Form seiner milchsäuren Salze, gegebenenfalls in Gegenwart von weiteren, physiologisch verträglichen und nicht zu Fällungen führenden Säuren, zur Herstellung von Infusionslösungen verwendet werden kann. Ferner sind Ciprofloxacin enthaltende wässrige Infusionslösungen in der EP-A-0 219 784 und in der EP-A-0 287 926
30 beschrieben. Diese und andere Infusionslösungen des Ciprofloxacins sowie dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, wie Säureadditionssalze, Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze und Guanidiniumsalze werden bevorzugt in Infusionsflaschen aus

Glas abgefüllt und müssen zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen bis zur Verabreichung an den Patienten weitestgehend partikelfrei bleiben. Bei einem zu hohen Gehalt einer Infusionslösung an Partikeln drohen dem Patienten lokale Reizwirkungen an der Applikationsvene, Verschlüsse von Mikrokapillaren oder Ablagerungen, beispielsweise in der Lunge. Aus diesem Grund werden Infusionslösungen nach ihrer Herstellung im allgemeinen durch Filter mit 0,2 µm Porenweite filtriert, Glasinfusionsflaschen und Stopfen werden unter großem Aufwand partikelfrei gespült und es erfolgt nach der Herstellung eine optische Kontrolle jeder Infusionsflasche auf Abwesenheit visuell erkennbarer Partikel.

Trotz dieser Maßnahmen befinden sich in allen bekannten Infusionslösungen des Standes der Technik, insbesondere nach der Sterilisation und bei der Lagerung immer noch eine gewisse Anzahl an Partikeln, die insbesondere aus der Lösung entstandene Partikel, wie kristalline Ausfällungen des Wirkstoffes oder von Begleitprodukten oder von Reaktionspartnern sind. Die Gesamtzahl derartiger Partikel kann durch geeignete Verfahren, wie dem Lichtblockadeverfahren oder der mikroskopischen Inspektion von Membranfiltern nach Filtration der Lösung gemessen werden. Die maximal zulässigen Partikelzahlen sowie deren Meßmethode werden durch Arzneibücher festgelegt. Aufgrund der obengenannten Nebenwirkungen ist es jedoch wünschenswert, die Partikelzahlen von Infusionslösungen möglichst weit unter die Grenzwerte der Arzneibücher abzusenken. Die Anzahl noch nachweisbarer Partikel ist somit ein sehr wichtiges Qualitätskriterium von Infusionslösungen.

Es wurde durch Untersuchungen festgestellt, daß die Partikel in der Infusionslösung bereits nach dem Abfüllen der Lösung in Glasflaschen und deren Dampfsterilisation und kurzzeitiger Lagerung (z.B. 1 Woche) auftreten. Auch in Cipro-floxacin-Infusionslösungen, die sich in sogenannten Flexibags wie PVC-Infusionsbeuteln befinden, wurden trotz deren Fertigung unter Reinraumbedingungen Partikel gefunden.

Es war daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine hochreine, wässrige Ciprofloxacin enthaltende Infusionslösung in einem Behältnis zur Verfügung zu

stellen, die lagerstabil ist und insbesondere hinsichtlich der in der Lösung enthaltenen Partikelzahl gegenüber denjenigen des Standes der Technik verbessert ist.

5 Ferner war es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Hitze-sterilisation von Ciprofloxacin-Lösungen zur Verfügung zu stellen, bei welchem die Partikelbildung in der Lösung stark reduziert ist.

10 Die erfindungsgemäße Aufgabe wurde gelöst durch eine wässrige Infusionslösung von Ciprofloxacin in einem Glasbehältnis, dadurch gekennzeichnet, daß das Glasbehältnis auf der inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist.

15 Die wässrigen Infusionslösungen sind als solche im Stand der Technik, beispielsweise aus der EP-A-0 138 018 oder der EP-A-0 219 784 bekannt. Die Konzentration von Ciprofloxacin oder dessen pharmazeutisch akzeptabler Salze in der Infusionslösung beträgt zwischen 0,015 und 0,5 g/100 ml. Der pH-Wert der Infusionslösung liegt gewöhnlicherweise in einem Bereich zwischen 2,5 und 7, vorzugsweise zwischen 3,0 und 5,2, ganz besonders bevorzugt zwischen 3,5 und 4,7. Es versteht sich von selbst, daß die Infusionslösung durch geeignete Verfahren, insbesondere der Sterilfiltration und der Dampfsterilisation nach deren Herstellung sterilisiert wird.

20 Bei dem Glas, aus welchem das Glasbehältnis besteht, handelt es sich um ein Glas der Glasart 1, 2 oder geringerer hydrolytischer Resistenz gemäß dem Deutschen Arzneibuch, Ausgabe 10 (DAB 10). Das Glasbehältnis selbst kann jedes beliebige entnehmbare Füllvolumen aufweisen. Für die praktische Anwendung besitzen die in Frage
25 kommenden Glasbehältnisse jedoch in der Regel ein entnehmbares Füllvolumen zwischen ca. 5 und 600 ml.

Hinsichtlich der Silikonisierung der inneren Oberfläche des Glasbehältnisses kann auf gängige, aus dem Stand der Technik bekannte Verfahrensweisen und Erkenntnisse
30 verwiesen werden. Silikonisierte Glasoberflächen und deren Herstellung sind beispielsweise in *Glastechnische Berichte 51 (1978) Nr. 3, Seite 55 bis 61* und im

Journal of Parenteral Science and Technology, 1988, Supplement, Vol. 42, No. 4S, Technical Report No. 12, Seiten S3 bis S13 beschrieben.

5 Gemäß den gängigen Silikonisierungsverfahren wurden zur Silikonisierung der inneren Oberfläche Produkte auf Silikonölbasis in Form ihrer wässrigen Silikonölemulsion eingesetzt. Als Silikonöl hat sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung Polydimethylsiloxan (Dimethicone) besonders bewährt. Als Silikonöl kann aber auch Polymethylwasserstoffsiloxan oder jedes andere pharmakologisch unbedenkliche Silikonöl verwendet werden. Die Konzentration des Silikonöls in der wässrigen Emulsion
10 beträgt zwischen 0,1 und 2,0 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,2 und 1,0 Gew.-%. Die Glasflaschen wurden mit dieser Emulsion ausgespült oder auf der inneren Oberfläche besprüht und anschließend bei einer Temperatur zwischen 250 und 350°C, insbesondere zwischen 300 und 320°C thermisch behandelt.

15 Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß die Spurenkonzentration mehrwertiger Kationen, wie Al^{3+} , Ba^{2+} oder Zn^{2+} in der Infusionslösung stark reduziert ist. Grundsätzlich sind derartige Kontaminationen in Infusionslösungen physiologisch unerwünscht, zum anderen können mehrwertige Kationen mit Ciprofloxacin Komplexverbindungen bilden.

20 Ferner wurde gefunden, daß die Partikelzahlen in Ciprofloxacin-Infusionslösungen, die in Glasbehältnissen sterilisiert und aufbewahrt wurden, die auf der inneren Oberfläche eine Silikonschicht aufweisen, auch gegenüber den Partikelzahlen von Infusionslösungen, die in Kunststoffbeuteln (Flexibags), z.B. aus PVC aufbewahrt
25 werden, weiter erheblich reduziert sind.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Hitzesterilisation, insbesondere zur Dampfsterilisation von Ciprofloxacin enthaltenden Infusionslösungen, wobei sich die Ciprofloxacin-Infusionslösung in einem Glasbehältnis befindet, welches auf der
30 inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist. Die Hitzesterilisation, insbesondere die Dampfsterilisation, kann unter üblichen Bedingungen durchgeführt werden. Allgemein erweisen sich im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung Tempe-

raturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise zwischen 100 und 130°C, über einen Zeitraum von 5 bis 60 Minuten als vorteilhaft.

- 5 Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, daß nach der Hitzesterilisation die Partikelzahl in der Infusionslösung sehr gering, wenn nicht sogar vernachlässigbar ist. Unter herkömmlichen Bedingungen, also der Hitzesterilisation der Ciprofloxacin-Infusionslösung in unbehandelten Glas- oder Kunststoffbehältnissen, kann dieser Effekt nicht erzielt werden.
- 10 Die Verwendung von auf der inneren Oberfläche silikonisierten Glasbehältnissen bei der Hitzesterilisation, insbesondere der Dampfsterilisation, von Ciprofloxacin-Lösungen zur Herstellung von zur Infusion geeigneten Medikamenten ist daher ein weiterer wichtiger Aspekt der Erfindung.
- 15 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hitzesterilisierten Ciprofloxacin-Infusionslösungen weisen eine sehr niedrige mittlere Partikelzahl von beispielsweise ≤ 1 Partikel $\geq 10 \mu\text{m/ml}$, in vielen Fällen sogar $\leq 0,1$ Partikel $\geq 10 \mu\text{m/ml}$, gemessen mit der Membranfiltrationsmethode, auf.
- 20 Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiele

Die partikuläre Reinheit wurde entsprechend den Angaben der US - amerikanischen Pharmakopöe (USP 23) im Lichtblockadeverfahren oder durch Membranfilter-

5 auszählung ermittelt.

Um eine höhere Methodenempfindlichkeit bei der Bestimmung geringer Partikelzahlen zu erzielen, wurde die Probenvorbereitung für die Auswertung der Membranfilter-

10 methode geändert. Normalerweise (z.B. in USP 23) wird die gesamte Lösung aus einer Flasche filtriert und die Partikel auf dem Filter ausgezählt. Nachdem in Vor-

versuchen festgestellt worden war, daß sich in Ciprofloxacin-Infusion der über-

wiegende Anteil der Partikel in den ersten Volumanteilen befindet, wurden aus jeweils

15 5 Flaschen nur die ersten 25 ml einer Flasche zur Prüfung herangezogen. Damit

reichert man die Partikel auf dem Filter an und die Einflüsse werden somit besser

erkennbar.

Die Bewertung der Ionenkontamination nach dem Verfahren der emissionsspek-

tralanalytischen Elementaranalyse ist in der Deutschen Norm DIN 38 406/22 be-

20 schrieben.

Beispiel 1

2,00 kg Ciprofloxacin wurden in 4 kg Wasser für Injektionszwecke und 3,218 kg

Milchsäure 20% unter Rühren gelöst. 9,00 kg Natriumchlorid wurden in 940 kg

25 Wasser für Injektionszwecke unter Rühren gelöst. Die beiden Lösungen wurden

gemischt. Der pH der Lösung wurde mit 1-m-Salzsäure auf 4,2 eingestellt. Es wurde

mit Wasser für Injektionszwecke auf ein Gesamtgewicht von 990,782 kg aufgefüllt

und durch ein Filter mit 0,2 µm effektiver Porenweite filtriert.

30 In diesem Verfahren wurden 9 Partien Ciprofloxacin-Infusionslösung hergestellt und

in nicht erfindungsgemäße, farblose Infusionsflaschen der Glasart 2 zu je 204 ml

abgefüllt.

Ferner wurden in diesem Verfahren 5 weitere Partien Ciprofloxacin Infusionslösung hergestellt und in erfindungsgemäße, farblose Infusionsflaschen der Glasart 2 abgefüllt, die zuvor wie folgt innensilikonisiert worden waren:

5

Die Flaschen wurden gereinigt und getrocknet und mit einer 1 %igen Emulsion von Silikonöl (= Polydimethylsiloxan, Dimethicone) in Wasser ausgespült. Danach wurden die Flaschen bei ca. 320°C etwa 20 Minuten thermisch behandelt.

10

Die befüllten Flaschen wurden mit einem Infusionsstopfen, der produktseitig mit einer Fluorpolymerfolie kaschiert war, verschlossen und zugebördelt. Die Flaschen wurden bei 121°C über 20 Minuten dampfsterilisiert.

15

Die Untersuchung der Partikelzahlen mit dem Lichtblockadeverfahren ergab die in Tabelle 1 aufgeführten Werte.

Tabelle 1

Partikelzahlen Beispiel 1

5 Methode: Lichtblockadeverfahren

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel $\geq 5\mu\text{m/ml}$
Grenzwert nach BP 93 (Addendum 94)		100
Vergleichsbeispiel 1a	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	31
Vergleichsbeispiel 1b	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	16
Vergleichsbeispiel 1c	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	11
Vergleichsbeispiel 1d	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	11
Vergleichsbeispiel 1e	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	21
Vergleichsbeispiel 1f	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	17
Vergleichsbeispiel 1g	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	18
Vergleichsbeispiel 1h	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	10
Vergleichsbeispiel 1i	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	20

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel $\geq 5\mu\text{m/ml}$
Beispiel 1j	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	8
Beispiel 1k	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	6
Beispiel 1l	150 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	3,9
Beispiel 1m	150 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	7,5
Beispiel 1n	150 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	5,3

Im Mittel aller Partien ergab die erfindungsgemäße Innensilikonisierung der für Ciprofloxacin-Infusionslösung verwendeten Flaschen eine signifikante Reduktion ($p < 0,01$) der Partikelzahl.

Beispiel 2

25,00 g Ciprofloxacin, 45,00 g Natriumchlorid und 100,00 g 1-m-Salzsäure wurden unter Rühren in 4 700 g Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Der pH der Lösung wurde mit 13,19 g 2-m-Natriumhydroxid-Lösung auf pH 4,0 eingestellt und der Ansatz mit 399,5 g Wasser für Injektionszwecke auf 5 Liter aufgefüllt. Die Lösung wurde durch 0,2 μm Membranfilter aus regenerierter Cellulose sterilfiltriert.

Ein Teil der Lösung wurde zu 102 ml abgefüllt in farblose 100 ml Glasinfusionsflaschen der Glasart 2, mit Fluorpolymer-beschichteten Infusionsstopfen verschlossen, zugebördelt und über 20 Minuten bei 121°C dampfsterilisiert.

Ein anderer Teil der Lösung wurde zu 102 ml abgefüllt in 100 ml Glasinfusionsflaschen farblos der Glasart 2, die zuvor wie in Beispiel 1 beschrieben innensilikonisiert worden waren. Die befüllten Flaschen wurden mit Fluorpolymer beschichteten Infusionsstopfen verschlossen, zugebördelt und über 20 Minuten bei 121°C dampfsterilisiert.

Nach der Herstellung beider Teilpartien wurden die Partikelzahlen durch Auszählen von Membranfiltern bestimmt. Es ergaben sich die Werte der Tabelle 2.

Tabelle 2

Partikelzahlen Beispiel 2

Methode: Membranfiltration

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel
Vergleichsbeispiel 2a	100 ml Infusionsflasche, farblos, Glasart 2	5,53/ml
Beispiel 2b	100 ml Infusionsflasche, farblos, Glasart 2, innensilikonisiert	0,509/ml

Die partikuläre Reinheit der in innensilikonisierte Flaschen abgefüllten Ciprofloxacin-Lösung war nach der Dampfsterilisation erheblich besser als nach Abfüllung in übliche Infusionsflaschen der Glasart 2.

Beispiel 3

Es wurden 10 Partien Ciprofloxacin-Lösung nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

5 Partien davon wurden in nicht innensilikonisierte farblose 250 ml Infusionsflaschen der Glasart 2 zu je 204 ml abgefüllt. 5 weitere Partien wurden in farblose 250 ml Infusionsflaschen der Glasart 2 zu je 204 ml abgefüllt, die zuvor wie in Beispiel 1 beschrieben, innensilikonisiert worden waren.

5

Ferner wurden 12 Chargen der Ciprofloxacin-Infusionslösung des Beispiels 1 in PVC-Infusionsbeutel (Flexibags) unter Reinraumbedingungen abgefüllt und verschlossen.

10

Die befüllten Glasflaschen wurden mit einem Infusionsstopfen, der produktseitig mit einer Fluorpolymerfolie kaschiert war, verschlossen und zugebördelt. Die Flaschen und Beutel wurden dampfsterilisiert.

Eine Untersuchung der Partikelzahlen mit der Membranfiltrationsmethode ergab die in Tabelle 3 aufgeführten Werte.

Tabelle 3

Partikelzahlen von Ciprofloxacin-Infusionslösungen des Beispiels 3

5 Methode: Membranfiltration

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel ≥ 10 µm/ml
Vergleichsbeispiel 3a	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	10
Vergleichsbeispiel 3b	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	8
Vergleichsbeispiel 3c	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	11
Vergleichsbeispiel 3d	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	13
Vergleichsbeispiel 3e	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2	11
Beispiel 3f	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	<0,1
Beispiel 3g	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	0
Beispiel 3h	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	<0,1
Beispiel 3i	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	0,1
Beispiel 3j	250 ml Infusionsflasche, Glasart 2, silikonisiert	<0,1

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel $\geq 10 \mu\text{m/ml}$
Vergleichsbeispiel 3k	100 ml Infusionsbeutel, PVC	3,2
Vergleichsbeispiel 3l	100 ml Infusionsbeutel, PVC	4,1
Vergleichsbeispiel 3m	100 ml Infusionsbeutel, PVC	1,1
Vergleichsbeispiel 3n	100 ml Infusionsbeutel, PVC	4,6
Vergleichsbeispiel 3o	100 ml Infusionsbeutel, PVC	1,0
Vergleichsbeispiel 3p	100 ml Infusionsbeutel, PVC	1,9
Vergleichsbeispiel 3q	200 ml Infusionsbeutel, PVC	3,8
Vergleichsbeispiel 3r	200 ml Infusionsbeutel, PVC	9,9
Vergleichsbeispiel 3s	200 ml Infusionsbeutel, PVC	5,2
Vergleichsbeispiel 3t	200 ml Infusionsbeutel, PVC	19
Vergleichsbeispiel 3u	200 ml Infusionsbeutel, PVC	4,1
Vergleichsbeispiel 3v	200 ml Infusionsbeutel, PVC	1

Mittelwerte: Vergleichsbeispiele 3a-3e = 10,6 Partikel ($\geq 10 \mu\text{m}$)/ml

Beispiele 3f-3j = < 0,1 Partikel ($\geq 10 \mu\text{m}$)/ml

Vergleichsbeispiele 3k-3v = 4,9 Partikel ($\geq 10 \mu\text{m}$)/ml

5

Beispiel 4

Ein Teil der Lösung von Vergleichsbeispiel 3b wurde abgezweigt und in 150 ml Infusionsflaschen gefüllt, welche zuvor nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren innensilikonisiert worden waren. Die Flaschen wurden mit Infusionsstopfen verschlossen, die produktseitig mit Fluorpolymerfolie kaschiert waren, zugebördelt und über 20 Minuten bei 121°C dampfsterilisiert. Danach wurden die Partikelzahlen mit der Membranfiltermethode bestimmt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4 wiedergegeben.

10

Tabelle 4

Partikelzahlen Beispiel 4

5

Methode: Membranfiltration

Beispiel Nr.	Art der Infusionsflasche	Anzahl Partikel $\geq 10 \mu\text{m/ml}$
4 (Lösung aus Vergleichs- beispiel 3b)	150 ml Infusionsflasche farblos, silikonisiert	0,11

- 10 Der direkte Vergleich mit den Partikelzahlen von Beispiel 3b zeigt den günstigen Einfluß der erfindungsgemäßen Innensilikonisierung auf die Partikelzahl von Ciprofloxacin-Infusionslösung: Die Partikelzahlen sind um den Faktor 72 reduziert.

Beispiel 5

15

- 100 g Ciprofloxacin, 321,8 g Milchsäurelösung 10 %, und 900 g Natriumchlorid wurden in 44,78 kg Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH wurde mit 1-m-Salzsäure auf 4,2 eingestellt und es wurde mit Wasser für Injektionszwecke auf ein Gesamtgewicht von 50,25 kg aufgefüllt. Die Lösung wurde durch ein Filter von 0,2 μm effektiver Porenweite filtriert.
- 20

- Auf diese Weise wurden 6 Partien hergestellt. 2 Partien wurden zu Vergleichszwecken in 100 ml Glasinfusionsflaschen der Glasart 1 abgefüllt, eine Partei ebenfalls zu Vergleichszwecken in 100 ml Glasinfusionsflaschen der Glasart 2 und 3 Partien erfindungsgemäß in innensilikonisierte Glasinfusionsflaschen der Glasart 2. Die Flaschen wurden mit Infusionsstopfen und Bördelklappen verschlossen und über 20 Minuten bei 121°C dampfsterilisiert.
- 25

Danach wurden die Konzentrationen der Ionen Al^{3+} , Ba^{2+} und Zn^{2+} mittels Elementaranalyse bestimmt und die in der Tabelle 5 wiedergegebenen Ergebnisse erhalten.

Tabelle 5

5

Ionenkonzentrationen in den Lösungen des Beispiels 5

Beispiel Nr.	Glasbehältnis	Spurenkonzentration in $\mu\text{g/l}$		
		Al^{3+}	Ba^{2+}	Zn^{2+}
Vergleichsbeispiel 5a	Glasart 1	21,0	40,8	19,6
Vergleichsbeispiel 5b	Glasart 1	26,2	36,8	214
Vergleichsbeispiel 5c	Glasart 2	3,0	1,2	140
Beispiel 5d	Glasart 2, innensilikonisiert	1,4	0,5	4,8
Beispiel 5e	Glasart 2, innensilikonisiert	0,8	1,6	2,5
Beispiel 5f	Glasart 2, innensilikonisiert	0,5	0,5	0,5

10 Anmerkung: $n = 5$, Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurden bei der Mittelwertbildung mit der halben Nachweisgrenze berücksichtigt.

Einfluss der Innensilikonisierung auf die Abgabe von Ionen an Ciprofloxacin Infusionslösungen:

15

Die Konzentration an Al^{3+} ist in der erfindungsgemäßen Ciprofloxacin-Infusionslösungen gegenüber einer Abfüllung in Flaschen der Glasart 1 um den Faktor 15-52 und gegenüber einer Abfüllung in Flaschen der Glasart 2 um den Faktor 2-6 reduziert.

Die Konzentration an Ba^{2+} ist gegenüber einer Abfüllung in Glasart 1 um den Faktor 23-82 reduziert.

5 Die Konzentration an Zn^{2+} ist gegenüber einer Abfüllung in Glasart 1 um den Faktor 4-428, gegenüber einer Abfüllung in Glasart 2 um den Faktor 29-280 reduziert.

10 Demgegenüber wird, im Gegensatz zu den Befunden von Ausborn et al. (Pharm. Prax. 41 (1986) 106), erfindungsgemäß die Abgabe von Ca^{2+} an Ciprofloxacin Infusionslösung kaum beeinflusst. Die entsprechenden Reduktionsfaktoren liegen bei 1,2 - 1,5 für Glasart 1 und bei 1,1 für Glasart 2 und sind im Rahmen der Genauigkeit der Meßmethode unerheblich.

15 Die Innensilikonisierung bewirkt also eine deutliche Verringerung der Abgabe von Al^{3+} , Ba^{2+} und Zn^{2+} -Ionen aus dem Glas an die Ciprofloxacin-Lösung.

Beispiel 6

20 4 000 Liter Ciprofloxacin-Infusionslösung wurden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Lösung wurde in farblose 50 ml Infusionsflaschen der Glasart 2 zu je 51 ml abgefüllt, die zuvor wie folgt vorbehandelt worden waren:

25 Die Flaschen wurden mit einer 0,25 %igen Emulsion von Silikonöl (= Polydimethylsiloxan, Dimethicone) in Wasser von innen besprüht. Danach wurden die Flaschen bei ca 300°C etwa 8 Minuten thermisch behandelt.

Die befüllten Flaschen wurden mit einem Infusionsstopfen, der produktseitig mit einer Fluorpolymerfolie kaschiert war, verschlossen und zugebördelt. Die Flaschen wurden bei 121°C über 20 Minuten dampfsterilisiert.

Patentansprüche

1. Wässrige Infusionslösung von Ciprofloxacin oder dessen pharmazeutisch akzeptabler Salze in einem Glasbehältnis, dadurch gekennzeichnet, daß das Glasbehältnis auf der inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist.
5
2. Infusionslösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Konzentration des Ciprofloxacins oder dessen pharmazeutisch akzeptabler Salze von 0,015 bis 0,5 g/100 ml aufweist.
10
3. Infusionslösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert in einem Bereich von 2,5 bis 7,0 aufweist.
4. Infusionslösung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Glasbehältnis aus einem Glas der Glasart 1 oder 2 (nach DIN 52339) besteht.
15
5. Glasbehältnis enthaltend eine wässrige Lösung von Ciprofloxacin, dadurch gekennzeichnet, daß das Glasbehältnis auf der inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist.
20
6. Glasbehältnis gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrige Lösung eine Infusionslösung ist.
7. Glasbehältnis gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrige Lösung eine Ciprofloxacin-Konzentration von 0,015 bis 0,5 g/100 ml aufweist.
25
8. Glasbehältnis gemäß irgendeinem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem Glas der Glasart 1 oder 2 (nach DIN 52339) besteht.
30

9. Glasbehältnis nach irgendeinem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein entnehmbares Füllvolumen von 40 bis 600 ml aufweist.
- 5 10. Verwendung von auf der Innenseite silikonisierten Glasbehältnissen zur Lagerung und Aufbewahrung von Ciprofloxacin-enthaltenden wässrigen Infusionslösungen.
- 10 11. Verfahren zur Hitzesterilisation von wässrigen, Ciprofloxacin enthaltenden Infusionslösungen, dadurch gekennzeichnet, daß sich die zu sterilisierende Infusionslösung in einem Glasbehältnis befindet, welches auf dessen Innenseite eine Silikonbeschichtung aufweist.
- 15 12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Hitzesterilisation eine Dampfsterilisation ist.
13. Hitzesterilisierte wässrige Infusionslösung von Ciprofloxacin oder dessen pharmazeutisch akzeptabler Salze in einem Glasbehältnis, das auf der inneren Oberfläche eine Silikonbeschichtung aufweist, erhältlich nach dem Verfahren nach Anspruch 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 98/03947

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/495 A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 22, 29 May 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 199201, XP002082927 see abstract & JP 63 135331 A (DAINIPPON PHARM. CO. LTD., JP) 7 June 1988 ---	1,5,6, 10,11,13
A	EP 0 287 926 A (BAYER AG) 26 October 1988 cited in the application see the whole document ---	1-13
A	EP 0 219 784 A (BAYER AG) 29 April 1987 cited in the application see the whole document ---	1-13
--/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 1998

Date of mailing of the international search report

12/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03947

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 138 018 A (BAYER AG) 24 April 1985 cited in the application see the whole document -----</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03947

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 287926 A	26-10-1988	DE 3713672 A	17-11-1988
		DE 3885928 D	13-01-1994
		ES 2061539 T	16-12-1994
		JP 63280068 A	17-11-1988
		KR 9612398 B	20-09-1996
		US 4973590 A	27-11-1990
EP 219784 A	29-04-1987	DE 3537761 A	30-04-1987
		AU 571796 B	21-04-1988
		AU 6432786 A	30-04-1987
		CA 1282006 A	26-03-1991
		CY 1729 A	06-05-1994
		DD 252125 A	09-12-1987
		DK 507886 A	25-04-1987
		FI 864272 A,B	25-04-1987
		GR 3002544 T	25-01-1993
		HK 115593 A	05-11-1993
		IE 59385 B	23-02-1994
		JP 1981005 C	17-10-1995
		JP 7014879 B	22-02-1995
		JP 62099326 A	08-05-1987
		KR 9402664 B	28-03-1994
		PH 26419 A	15-07-1992
		PT 83588 B	31-05-1989
		SU 1487801 A	15-06-1989
		US 4957922 A	18-09-1990
EP 138018 A	24-04-1985	DE 3333719 A	04-04-1985
		AU 562507 B	11-06-1987
		AU 3297684 A	21-03-1985
		CA 1228547 A	27-10-1987
		DD 227882 A	02-10-1985
		DE 3474915 A	08-12-1988
		DK 441084 A,B,	18-03-1985
		FI 843587 A,B	18-03-1985
		GR 80364 A	14-01-1985
		HK 74789 A	22-09-1989
		IE 57905 B	05-05-1993
		JP 1851316 C	21-06-1994
		JP 60094910 A	28-05-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03947

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 138018	A	KE 3875 A	21-07-1989
		PT 79206 B	14-08-1986
		SU 1384187 A	23-03-1988
		US 4808583 A	28-02-1989
		US 4705789 A	10-11-1987
		US 4808585 A	28-02-1989
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03947

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/495 A61K9/08

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 22, 29. Mai 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 199201, XP002082927 siehe Zusammenfassung & JP 63 135331 A (DAINIPPON PHARM. CO. LTD., JP) 7. Juni 1988 ---	1,5,6, 10,11,13
A	EP 0 287 926 A (BAYER AG) 26. Oktober 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-13
A	EP 0 219 784 A (BAYER AG) 29. April 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-13
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. November 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/11/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03947

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 138 018 A (BAYER AG) 24. April 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03947

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 287926 A	26-10-1988	DE 3713672 A	17-11-1988
		DE 3885928 D	13-01-1994
		ES 2061539 T	16-12-1994
		JP 63280068 A	17-11-1988
		KR 9612398 B	20-09-1996
		US 4973590 A	27-11-1990
EP 219784 A	29-04-1987	DE 3537761 A	30-04-1987
		AU 571796 B	21-04-1988
		AU 6432786 A	30-04-1987
		CA 1282006 A	26-03-1991
		CY 1729 A	06-05-1994
		DD 252125 A	09-12-1987
		DK 507886 A	25-04-1987
		FI 864272 A,B	25-04-1987
		GR 3002544 T	25-01-1993
		HK 115593 A	05-11-1993
		IE 59385 B	23-02-1994
		JP 1981005 C	17-10-1995
		JP 7014879 B	22-02-1995
		JP 62099326 A	08-05-1987
		KR 9402664 B	28-03-1994
		PH 26419 A	15-07-1992
		PT 83588 B	31-05-1989
		SU 1487801 A	15-06-1989
		US 4957922 A	18-09-1990
EP 138018 A	24-04-1985	DE 3333719 A	04-04-1985
		AU 562507 B	11-06-1987
		AU 3297684 A	21-03-1985
		CA 1228547 A	27-10-1987
		DD 227882 A	02-10-1985
		DE 3474915 A	08-12-1988
		DK 441084 A,B,	18-03-1985
		FI 843587 A,B	18-03-1985
		GR 80364 A	14-01-1985
		HK 74789 A	22-09-1989
		IE 57905 B	05-05-1993
		JP 1851316 C	21-06-1994
		JP 60094910 A	28-05-1985

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03947

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 138018 A		KE 3875 A	21-07-1989
		PT 79206 B	14-08-1986
		SU 1384187 A	23-03-1988
		US 4808583 A	28-02-1989
		US 4705789 A	10-11-1987
		US 4808585 A	28-02-1989
